

氏名	浅 井 一 久		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4307 号		
学位授与年月日	平成15年 3 月25日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	Imbalance between Vascular Endothelial Growth Factor and Endostatin Levels in Induced Sputum from Asthmatic Subjects (喘息患者誘発喀痰中の Vascular Endothelial Growth Factor と Endostatin濃度の不均衡についての検討)		
論文審査委員	主 査 教 授 吉 川 純 一	副主査 教 授 山 野 恒 一	
	副主査 教 授 岩 尾 洋		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】vascular endothelial growth factor (VEGF) は喘息患者の気道粘膜において過剰な発現が報告されており、血管新生促進因子として気道リモデリングへの関与が注目されている。血管新生は血管新生促進因子と抑制因子とのバランスにより制御されていると考えられるが、気道における血管新生抑制因子の定量化は未だなされていない。今回、我々は気管支喘息患者誘発喀痰中の VEGF 及び endostatin 濃度を同時測定し、そのバランスを検討した。さらに、吸入ステロイド薬[beclomethasone dipropionate (BDP)] による治療の影響についても検討した。

【方法】ステロイド未投与喘息患者18例、健常対照11例を対象とし、呼吸機能・気道過敏性検査・誘発喀痰検査を行い、喀痰中の VEGF 及び endostatin 濃度を測定した。さらに、BDP 治療前後において VEGF/endostatin 比を比較検討した。

【結果】気管支喘息患者誘発喀痰中の VEGF 及び endostatin 濃度は対照群に比べて有意に高値を示した。対照、喘息の両群において VEGF と endostatin 濃度間には有意な正の相関を認めたが、VEGF/endostatin 比は喘息群が対照群に比べて有意に高値を示した。BDP 治療後、VEGF 濃度は有意な低下を示したが、endostatin 濃度においては有意な変化を認めず、喘息群の VEGF/endostatin 比は対照群と同レベルまで低下した。

【結論】喘息患者誘発喀痰中の VEGF 及び endostatin 濃度は有意に高値であるものの、対照群に比し両因子の濃度の間には不均衡が存在する事が明らかにされた。さらに、吸入ステロイド治療によりこの不均衡が健常者レベルに復する事が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

気管支喘息の難治化の一つの要因として、基底膜網状層肥厚、気道平滑筋肥大・増生、気管支腺増生、毛細血管新生などの構造変化を特徴とする気道リモデリングが想定されている。Vascular endothelial growth factor (VEGF) は血管内皮特異性の増殖因子であり、種々の生理的・病的血管新生への関与が示されている。近年の気管支粘膜生検検体を用いた研究により、喘息患者の気道粘膜における VEGF の過剰な発現が明らかにされており、血管新生促進因子 VEGF の気道リモデリングへの関与が注目されている。血管新生は血管新生促進因子と血管新生抑制因子とのバランスにより制御されていると考えられているが、気道における血管新生抑制因子の定量化は未だなされていない。本研究は気管支喘息患者誘発喀痰中の

VEGF及び内因性血管新生抑制因子であるendostatin濃度を同時測定し、そのバランスを検討したものである。さらに、吸入ステロイド薬 (beclomethasone dipropionate (BDP)) による治療の影響についても検討した。

本研究では吸入及び全身ステロイド未投与の喘息患者18例及び対照群としての健常人11例に対して呼吸機能および気道過敏性検査、誘発喀痰検査を行い、喀痰上清中のVEGF及びendostatin濃度を同時測定した。さらに、BDP治療前後においてVEGF/endostatin比を比較検討した。気管支喘息患者誘発喀痰中のVEGF及びendostatin濃度は健常対照群に比べて有意に高値を示した (VEGF; $p<0.001$ 、endostatin; $p<0.001$)。対照群、喘息群の両群においてVEGFとendostatin濃度間には有意な正の相関を認めたが (健常対照群; $r=0.995$, $p<0.001$ 、喘息群; $r=0.923$, $p<0.001$)、VEGF/endostatin比は喘息群が対照群に比べて有意に高値を示した ($p<0.0001$)。BDP治療後、VEGF濃度は有意な低下を示したが、endostatin濃度においては有意な変化を認めず、喘息群のVEGF/endostatin比は対照群と同レベルまで低下した。

喘息患者誘発喀痰中のVEGF及びendostatin濃度はともに有意に高値であるものの、対照群に比し両因子の濃度の間には不均衡が存在する事が明らかにされた。さらに、吸入ステロイド治療によりこの不均衡が健常レベルに復しており、気道リモデリングの一つである血管新生の制御に対する吸入ステロイドの有用性が示唆された。

よって、本研究は気管支喘息気道リモデリングに関与する増殖因子の動態解明に寄与しており、本研究者は、博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと認められた。